



CONTROL MICROBIOLÓGICO SOBRE *Streptococcus Mutans* Y SU ACCIÓN ACIDOGENICA

Fredy Gamboa¹, Benjamín Herazo Acuña², María Cecilia Martínez²

¹ Departamento de Microbiología (Facultad de Ciencias) y Centro de Investigaciones Odontológicas (Facultad de Odontología). Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
gamboa@javeriana.edu.co

² Facultad de Odontología. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
beherazo@javeriana.edu.co macemapa@hotmail.com

RESUMEN

Las acciones realizadas por instituciones y directivas de salud en la prevención y control de la caries dental no han sido suficientes para lograr una reducción significativa de esta enfermedad. El control microbiológico o terapia de remplazo aplicado en la prevención de enfermedades infecciosas, no es más que una posibilidad terapéutica hipotética. Sin embargo, es importante estudiar y analizar el futuro valor que pueda tener esta estrategia en la solución de problemas odontológicos, específicamente en la caries dental. Una posibilidad terapéutica como esta, adquiere mayor interés cuando se tiene en cuenta que las medidas de salud tomadas hasta el momento no han tenido el impacto esperado en el control de la caries dental. El objetivo de este artículo de revisión bibliográfica es hacer un análisis de las investigaciones realizadas en la búsqueda, mejora y aplicación de cepas de *Streptococcus mutans* en el control microbiológico sobre cepas de *S. mutans* nativas, y por consiguiente en la prevención de la caries dental. Históricamente destacan los trabajos realizados por Hillman y colaboradores con las cepas mutantes de *S. mutans*, JH1001, JH1005, JH1140 y BCS3-L1. En este grupo de cepas se ha evaluado la estabilidad genética, la capacidad para colonizar y permanecer en el ambiente oral y otras características importantes para su uso en control microbiológico. Los logros obtenidos en estos trabajos, unidos a la disponibilidad de técnicas de ingeniería genética, hacen pensar que se está muy cerca de conseguir la cepa de *S. mutans* más adecuada para realizar prevención de la caries dental.

Palabras clave: Cavidad oral, caries dental, prevención, control microbiológico, *Streptococcus mutans*.

ABSTRACT

The actions made by health institutions in the prevention and control of dental caries have not been enough to achieve an important reduction of this disease. At the present moment, the microbiological control or replacement therapy applied for the prevention of the infectious diseases is just a hypothetical possibility. However, it is important to study and analyze the real value that this strategie can have in the future as a way to control dental problems, specifically dental caries. This therapeutical possibility acquires more importance with the awareness that preventive measures taken at the present time don't have the expected impact. The goal of this article is to present an analysis of the researches made in the search, improvement and application of *Streptococcus mutans* strains in the microbiological control on *S. mutans* native strains and thus, the prevention of dental caries. In the history of the studies made in microbiological control, the works made by Hillman et al with of *S. mutans* mutant strains, JH1001, JH1005, JH1140 and BCS3-L1 were distinguished. In this group of strains, the genetic stability and also the capacity to colonize and stay on the oral cavity and other important characteristics of its use on microbiological control were evaluated. The advances obtained in these works in conjunction with the availability of more efficient techniques of genetic engineering allow to think that the achievement of the perfect strain for prevention of dental caries is closer.

Key words: Oral cavity, dental caries, prevention, replacement therapy, *Streptococcus mutans*.

INTRODUCCIÓN

En la prevención de la caries dental se han planteado diferentes estrategias: control inmunológico, control microbiológico, educación específica, control de dieta, detección previa de factores de riesgo, higiene bucodental, ingestión y aplicación tópica de fluoruros, ingestión y aplicación de fármacos y aplicación de sellantes en fisuras y fosetas (Herazo, 1993). Las últimas siete estrategias se han estado realizando sin la continuidad, profundidad, sistematización, vigilancia y control que se requiere para que sean efectivas en un 100% de sus posibilidades. Las medidas por sí mismas son efectivas, pero si quienes las implementan u organizan no lo hacen adecuadamente, no se lograrán los resultados esperados.

En Colombia, las acciones realizadas por diferentes entidades de salud no han logrado disminuir la caries dental, que aún persiste en más del 90% de la población colombiana (Herazo, 1988; Herazo, 1992; Herazo, 1995; Herazo y Moncada, 1995; Tovar *et al.*, 1999).

Esta situación llama la atención para seguir estudiando y revisando todas las técnicas o medidas de prevención específicas contra la caries dental. El control microbiológico o terapia de remplazo puede ser una alternativa con la cual se pueden controlar las especies microbianas implicadas en la caries dental, sin producir ningún efecto negativo sobre las otras especies que conforman la microbiota oral. El objetivo de este artículo de revisión es presentar los avances que se han hecho en los últimos años en control microbiológico o terapia de remplazo sobre *Streptococcus mutans*.

¿Es posible el control microbiológico en caries dental?

Control biológico es la acción que se realiza con el fin de sustituir una especie por

otra (Herazo *et al.*, 1989). En los seres humanos con fines terapéuticos, se puede aplicar el control microbiológico, mediante la inoculación de ciertos microorganismos que actúen sobre otras especies microbianas que estén produciendo enfermedades. Actualmente, con el avance de la ingeniería genética y la biología molecular, es posible manipular genéticamente muchos de los microorganismos existentes para que actúen en control microbiológico. En los programas de salud bucal, con el fin de evitar o reducir la caries dental, se podrían inocular microorganismos en boca, que controlen, desplacen o eliminen a *S. mutans*, sin generar problemas colaterales locales o sistémicos (Herazo *et al.*, 1989).

Como se sabe, la caries dental es un proceso patológico infeccioso, multifactorial, localizado, pos eruptivo y transmisible que destruye los tejidos duros dentales (Mouton, 1995; Rodríguez y González, 2000; Liébana, 2002). Los principales microorganismos asociados a la producción de caries son en orden de frecuencia: 1. *S. mutans* (principalmente el serotipo c) y en menor proporción *S. sobrinus* y *S. gordonii*; y 2. especies de *Lactobacillus* y *Actinomyces* (Mouton, 1995; Liébana, 2002). El hecho de reconocer a *S. mutans* como el microorganismo más importante en la iniciación de la caries, conduce a diseñar medidas de prevención dirigidas hacia la eliminación o disminución de éste en cavidad oral. En la aplicación del control microbiológico sobre *S. mutans* es importante tener en cuenta: 1. aspectos ecológicos orales y, 2. eventos en la formación de la caries susceptibles de intervenir (Basson, 2000; Hillman *et al.*, 2000).

1. Aspectos ecológicos orales

En el ecosistema oral existen más de 300 especies microbianas en constante interrelación y dinamismo (Mouton, 1995; Liébana, 2002). En esta acción las especies

microbianas en continuo anabolismo y catabolismo, tomando nutrientes y aportando productos de su metabolismo al medio oral, pueden producir equilibrio o desequilibrio químico y microbiológico en la cavidad oral. Las interrelaciones que se dan en equilibrio entre especies microbianas en un mismo nicho ecológico pueden ser alteradas por una modificación en el medio ambiente oral, que trae como consecuencia el predominio de una población (Liébana, 2002). Ecológicamente, la caries dental es considerada consecuencia de un desequilibrio en el ecosistema oral que lleva al predominio de una flora, antes considerada normal en cavidad oral y ahora convertida en patógena (Liébana, 2002). Cualquier terapia de remplazo o control microbiológico debe tener en cuenta los aspectos ecológicos que se presentan en la cavidad oral, ya que el remplazo de una bacteria por otra podría traer como consecuencia más desequilibrio que equilibrio (Hillman *et al.*, 2000).

2. Eventos en la formación de la caries susceptibles de intervenir

Existen tres grandes eventos, dependientes del microorganismo, que en forma consecutiva conducen a la formación de caries y que en determinado momento son susceptibles de ser intervenidos: 1. adhesión inicial de los microorganismos cariogénicos a la película adquirida; 2. coagregación de los microorganismos para iniciar la producción de ácidos (degradación de los sustratos), que lleva a la desmineralización del diente; y 3. progreso de la lesión cariosa (Negroni, 1999; Liébana, 2002).

La mayoría de esfuerzos hechos en el control microbiológico, para la prevención de la caries dental se han centrado en la intervención del primero y segundo evento mediante la inoculación de cepas efectoras (ver más adelante) que posean escaso potencial acidogénico. Con esta acción se

evitaría la desmineralización del diente y por ende de la caries dental (Ruangsri y Orstavik, 1977; Tanzer *et al.*, 1985; Tanzer *et al.*, 1985a, Hillman *et al.*, 2000).

Formas de hacer control microbiológico

Con base en el potencial que poseen los microorganismos para modificar el ambiente donde viven, existen básicamente dos formas hipotéticas de hacer prevención de una enfermedad de tipo infeccioso. Una de estas formas de control microbiológico, consiste en prevenir una enfermedad de carácter infeccioso por medio de la sustitución del microorganismo causante de tal enfermedad por otro microorganismo de características similares, pero con la diferencia de ser inocuo para el huésped en el que se está haciendo la prevención; en otras palabras el microorganismo que se utilice con este fin no debe producir ningún daño por sí mismo, ni predisponer al huésped a otras enfermedades, y no desequilibrar el ecosistema en el que reside (Hillman *et al.*, 2000).

La otra forma de hacer control microbiológico, consiste en incluir en un determinado ecosistema un microorganismo que no desplace a otro, pero sí que mediante alguna de sus características fenotípicas ejerza control: 1. sobre el crecimiento de una especie bacteriana determinada; 2. sobre alguno de los productos metabólicos; o 3. específicamente sobre los factores de virulencia. En ecología microbiana oral, el ejemplo clásico de este tipo de control es el de *Veillonella* spp. que por ser un microorganismo no fermentador de azúcares, basa todo su metabolismo en compuestos como el ácido láctico, el piruvato, el maleato, el fumarato y el oxalacetato. Es bien sabido por todos el papel que juega el ácido láctico, producto final del metabolismo de microorganismos como *S. mutans* y especies de *Lactobacillus*, en la disminución del pH y desmineralización del diente. De esta ma-

nera *Veillonella* spp al utilizar el ácido disponible en determinado microambiente oral, puede evitar que el medio se acidifique y se lleve a cabo todo el proceso de desmineralización de las superficies dentales (McGhee *et al.*, 1982). Estudios epidemiológicos indican que la presencia de altas concentraciones de *Veillonella* spp pueden estar relacionados con índices bajos de caries (Negroni, 1999). Este efecto protector ha sido observado en ratas infectadas simultáneamente con *S. mutans*, *S. sanguis* y *Veillonella* spp, que presentaron índices más bajos de caries, en comparación con ratas mono infectadas con alguna de estas bacterias (McGhee *et al.*, 1982). Sin embargo, es necesario tener cuidado con la posibilidad del uso de *Veillonella* spp, ya que la menadiona, uno de los productos de su metabolismo, puede ser utilizada como nutriente por microorganismos considerados periodontopatógenos, por ejemplo, especies de *Porphyromonas* y *Prevotella*. Además, *Veillonella* spp transforma el ácido láctico en acetato, que a su vez es llevado por otras bacterias del ambiente oral a caproato. El caproato es una sustancia que no sólo sirve como fuente de energía a otras bacterias sino que además tiene la capacidad de disminuir el pH del ambiente que lo rodea, y en consecuencia favorece el crecimiento de los microorganismos que requieren un medio ácido para sobrevivir (Negroni, 1999).

Otro ejemplo de control microbiológico es el que resulta de la competencia de microorganismos que comparten un nicho por un sustrato clave para el crecimiento, como es el caso de la glucosa. La glucosa es un sustrato que usan gran parte de los microorganismos para suplir sus necesidades metabólicas. Cuando una comunidad mixta de microorganismos se establece en un nicho con cantidades limitadas de glucosa, los microorganismos se ven obligados a competir por esta sustancia, y el más hábil para lograr su adquisición se convertirá en

la población predominante de dicha comunidad. En el año 2000 se realizó un estudio *in vitro* en el que se investigó la competencia por la glucosa entre *Cándida albicans* y un cultivo mixto de bacterias orales entre las que se encontraban *S. sanguis*, *S. sobrinus*, *S. mitis*, *Lactobacillus casei*, *Veillonella dispar*, *Eubacterium saburreum* y *Fusobacterium nucleatum* (Basson, 2000). En este estudio, *C. albicans* no creció bajo condiciones limitadas de glucosa en presencia de la comunidad bacteriana mencionada. Identificar el mejor sustrato para determinado microorganismo podría ser la clave en este tipo de control biológico.

Cualidades del microorganismo a ser utilizado en control microbiológico

El microorganismo ideal para ser utilizado en terapia de remplazo de una enfermedad bacteriana debe reunir las siguientes propiedades básicas:

1. El microorganismo no debe causar enfermedad por sí mismo o predisponer al huésped a otras enfermedades por el rompimiento de las relaciones ecológicas en el cual vive (Hillman *et al.*, 2000).
2. Mantener una gran estabilidad genética durante mucho tiempo, con el fin de no verse afectado por los continuos cambios que sufre el medio ambiente que lo rodea. Esta propiedad garantizará en el futuro que este mismo microorganismo no sea la fuente de algún tipo de daño al huésped o que pierda su efecto protector (Hillman *et al.*, 2000).
3. Poseer alguna o algunas características fenotípicas que le permitan actuar sobre el crecimiento de la cepa productora de enfermedad (en caso de remplazo de una bacteria del mismo género y especie), desplazar agresivamente la cepa nativa de su nicho ecológico y poste-

riormente colonizar y permanecer en este sitio definitivamente. De esta manera la nueva cepa microbiana se constituirá en flora protectora del lugar, previniendo la posterior aparición (o reaparición) de la cepa indígena o patógena. Las características fenotípicas más comunes que ayudan en la colonización a la bacteria que realizará el replazo, son la producción de sustancias inhibitoras del crecimiento de la cepa nativa: enzimas, ácidos y bacteriocinas (Hillman *et al.*, 2000).

4. El microorganismo debe poseer un mayor potencial de colonización con relación a la cepa remplazada, con el fin de desplazar la cepa patógena y hacer muy poco probable su reaparición (Hillman *et al.*, 2000).

La cepa microbiana que cumpla con estas características, ya sea generada en forma espontánea o por manipulación genética, se denomina cepa efectora (Hillman *et al.*, 2000).

Investigaciones en control microbiológico sobre *S. mutans*

Los estudios en control microbiológico empezaron en 1972 con la relación de simbiosis establecida entre *S. mutans* y *Veillonella alcalescens* (Mikx *et al.*, 1972). En esta investigación se demostró que el crecimiento de *V. alcalescens* en placa dental estuvo influenciado por el medio ambiente anaeróbico de la placa y por la cantidad de ácido láctico producido por los organismos formadores de placa. Además, cuando *V. alcalescens* fue combinada con *S. mutans* en ratas gnotobióticas, el porcentaje de caries se redujo significativamente (Mikx *et al.*, 1972). Posteriormente, siguiendo con esta idea, se investigó el crecimiento y metabolismo de *V. alcalescens* OMZ 193 y *S. mutans* C67-1, en forma individual y en combinación las dos. En cul-

tivo mixto con *S. mutans*, *V. alcalescens* degradó todo el ácido láctico producido y sobrevivió en el medio con glucosa a todas las tasas de crecimiento evaluadas. Ambas especies establecieron simbiosis, en donde el ácido láctico producto metabólico de desecho del *S. mutans* fue un sustrato para *V. alcalescens* (Mikx y van der Hoeven, 1975).

En el momento actual existen diferentes cepas efectoras provenientes de bacterias orales para uso en control microbiológico en la prevención, no sólo de caries dental sino además de enfermedad periodontal. El mayor inconveniente que se presenta para la aplicación del control microbiológico en cavidad oral, específicamente en la prevención de la caries dental, se debe a que *S. mutans* además de ser habitante normal de la cavidad oral humana, es patógeno en la misma. Los estudios en humanos requieren del hallazgo de una cepa efectora que pueda colonizar bien y además desplazar las cepas de *S. mutans* naturalmente residentes en cavidad oral. Otro hecho importante es que no se puede predecir con claridad las implicaciones ecológicas locales que pueda tener la ausencia de la cepa nativa de *S. mutans* en la cavidad oral y la presencia de otra (s) en la misma; tampoco se conocen cuáles son las especies más hábiles para remplazarlo (en caso de darse su ausencia) en su nicho ecológico. Sin embargo, el remplazo de este microorganismo, con una cepa del mismo género y especie con características genéticas y fenotípicas conocidas, que mantenga el equilibrio del ecosistema oral, se constituye en una opción a considerar en la prevención de la caries (Hillman *et al.*, 2000).

En el pasado se han realizado algunas investigaciones dirigidas hacia el aislamiento de cepas efectoras con bajo potencial acidogénico. Entre éstas se incluyen mutantes de *S. mutans* con carencia para realizar metabolismo intracelular de poli-

sacáridos (IPS) (Tanzer y Freedman, 1978; Birkhed y Tanzer, 1979; Tanzer *et al.*, 1982) y mutantes carentes de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) (Hillman, 1978; Johnson *et al.*, 1980; Abhyankar *et al.*, 1985). Esta carencia metabólica lleva a estas bacterias a tener una capacidad muy reducida o nula para provocar lesiones de caries dental. No obstante, la colonización de estas cepas efectoras puede llegar a ser un proceso complejo que en gran medida depende de sus características fenotípicas. También se ha estudiado la cepa TOVE-R, variante natural de *S. salivarius*, muy semejante a las cepas típicas *S. salivarius*, con propiedades no cariogénicas (Tanzer y Fisher, 1982; Tanzer *et al.*, 1985; Tanzer *et al.*, 1985a). La cepa TOVE-R coloniza preferencialmente superficies dentales y produce placa dental al igual que una cepa de *S. mutans* (Tanzer *et al.*, 1985). Las mutantes de *S. mutans* IPS y LDH, y la cepa TOVE-R han mostrado *in vitro* y en modelos animales un potencial cariogénico inferior con relación a cepas salvajes de *S. mutans* y una colonización persistente que evita la reinfección de las cepas de *S. mutans* nativas (Tanzer *et al.*, 1982; Tanzer *et al.*, 1985a; Johnson y Hillman, 1982).

Existe dificultad en introducir cepas de laboratorio de *S. mutans* en la boca de monos y humanos, en particular si ellos poseen previamente en la cavidad oral una cepa indígena de *S. mutans* (Krasse *et al.*, 1967; Jordan *et al.*, 1972; Ruangsri y Orstavik, 1977; Svanberg y Loesche, 1978; Svanberg y Krasse, 1981). La mayor dificultad que se presenta en la terapia de remplazo es la persistente infección que tienen los humanos con *S. mutans* desde una edad temprana (Berkowitz *et al.*, 1975; Carlsson *et al.*, 1975; Kohler *et al.*, 1983). El tratamiento efectivo de estos individuos requiere de una cepa efectora que tenga la propiedad de ser avirulenta, que colonice desplazando a la cepa nativa y permanezca por mucho tiempo. Es decir, una cepa efectora debe ser ca-

paz de sobreinfectar los dientes de los humanos que poseen *S. mutans* y desplazarlo a otro sitio, donde su bajo número sea insuficiente para causar la enfermedad. Esta situación conduce a buscar en la cepa efectora alguna característica fenotípica particular que le permita hacer selección sobre la cepa nativa y además la capacite para apoderarse con persistencia de la cavidad oral humana (Hillman *et al.*, 2000).

Por todo lo anterior es importante preguntarse: ¿qué confiere a la cepa efectora la capacidad para desplazar la cepa indígena de *S. mutans*? Varias investigaciones sugieren que las bacteriocinas pueden ser muy importantes en la habilidad de un organismo para colonizar un nicho particular (Weerkamp *et al.*, 1977; Rogers *et al.*, 1979; van der Hoeven y Rogers, 1979). Con este fin se empezaron a seleccionar cepas de *S. mutans* con capacidad de inhibir otras cepas de *S. mutans*. En 1984 se encontró una cepa de *S. mutans*, denominada JH1001, que inhibió el crecimiento de otras cepas de *S. mutans* (Hillman *et al.*, 1984). Posteriormente, se evaluó la habilidad de la cepa JH1001 para sobreinfectar y persistir en la colonización de la cavidad oral humana, en 5 adultos voluntarios. Todas las cepas de *S. mutans* aisladas de estos pacientes fueron sensibles a la sustancia inhibidora de esta cepa (Hillman *et al.*, 1985). Además, 3 de los 5 sujetos incluidos en el estudio, después de 3 años, estuvieron persistentemente colonizados por la cepa JH1001. La cepa JH1001 llegó a ser la cepa de *S. mutans* predominante, constituyendo el 50% de los aislamientos en un paciente y el 100% de los aislamientos en el otro (desplazamiento completo de la cepa indígena de *S. mutans*) (Hillman *et al.*, 1985).

Posteriormente en 1987 se evaluó la colonización en cavidad oral humana de la cepa mutante *S. mutans* JH1005 (proveniente de la cepa JH1001) (Hillman *et al.*, 1987). La

cepa JH1005 produjo tres veces más bacteriocina que la cepa pariente JH1001. La infección con la cepa JH1005, utilizando un simple régimen de infección (contrario a lo que se hizo con la cepa JH1001), produjo una colonización persistente de los dientes en los tres sujetos evaluados. Este es un momento muy importante en control biológico ya que se obtiene un significativo avance sobre la cepa JH1001, la cual requiere de múltiples aplicaciones para colonizar los dientes de los humanos. En dos de los tres sujetos examinados se obtuvieron reducciones significativas en el número total de *S. mutans*. Además es importante señalar que la colonización con JH1005 no afectó los niveles totales de bacterias y de *S. sanguis* indígena, es decir, se mantiene el equilibrio en el ecosistema oral. Los resultados de estos estudios empiezan a explicar el papel de las bacteriocinas como determinantes claves en la colonización por *S. mutans* (Hillman *et al.*, 1985; Hillman *et al.*, 1987). En otro trabajo se examinó la producción de bacteriocinas en 272 cepas bacterianas de los géneros *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*; y aunque únicamente el 14.3% (n=39) de las cepas evaluadas presentaron actividad anti-*S. mutans*, es importante señalar que el rango inhibitorio de estas cepas fue muy variado contra *S. mutans* y otras especies estreptocócicas comunes de la cavidad oral (Balakrishnan *et al.*, 2001).

Posteriormente Hillman y colaboradores (Hillman *et al.*, 2000) en el año 2000 lanzaron la hipótesis

“Una cepa de *S. mutans* no productora de LDH pero sí de mutacina 1140 podría satisfacer los prerrequisitos para ser una excelente cepa efectora a utilizar en terapia de remplazo en caries dental”.

En este mismo año, estos autores construyeron, por medio de técnicas de ingeniería

genética, a partir de la cepa *S. mutans* JH1140, una cepa efectora que denominaron BCS3-L1. La cepa JH1140 es una mutante espontánea de la cepa JH1001 (Hillman *et al.*, 1984) con capacidad de producir de 2 a 3 veces mayor cantidad de mutacina 1140, con relación a la cepa pariente JH1001. La bacteriocina mutacina tuvo la capacidad de inhibir el crecimiento de otras cepas de *S. mutans* y promover una colonización más fácil y rápida de la cepa efectora que la produce (Hillman *et al.*, 2000). El efecto letal producido por la deficiencia de la enzima LDH en las cepas de *S. mutans* evaluadas (Chen *et al.*, 1994) fue superado aumentando la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) en las cepas de *S. mutans* (Hillman *et al.*, 1996).

La cepa BCS3-L1 tiene la característica de producir mutacina 1140 y no producir la enzima LDH. Para compensar el imbalance metabólico resultante de esta combinación, como consecuencia de la deficiencia en la producción de LDH, se introdujo en esta cepa el marco de lectura abierta del gen *adh B* de *Zymomonas mobilis*, que aumenta la producción de la ADH (Chen *et al.*, 1994). En los ensayos realizados, la cepa BCS3-L1 no produjo niveles de ácido láctico detectables durante el crecimiento en una variedad de sustratos, y produjo significativamente menos cantidad de ácido total debido a la gran cantidad de alcohol y acetoina generados. Como consecuencia del metabolismo esta cepa fue significativamente menos cariogénica, en ratas gnotobióticas y convencionales, que la cepa JH1140 (Chen *et al.*, 1994). La cepa BCS3-L1 además de desplazar en forma agresiva la cepa nativa de *S. mutans* también colonizó y protegió a las ratas contra la colonización de otras cepas de *S. mutans* que se presentan naturalmente. La observación más importante con esta cepa, consistió en que no produjo ningún tipo de anomalía macroscópica ni microscópi-

ca, durante los 6 meses del estudio, en las superficies dentales que colonizó; igualmente durante todo el tiempo del estudio no se observaron cepas revertantes productoras de ácido (Hillman *et al.*, 2000). Los autores predicen que la cepa *S. mutans* BCS3-L1, con base en las características fenotípicas que posee, potencial patogénico reducido, gran potencial de colonización, no producción de LDH y producción de sustancias tipo bacteriocina, satisface los prerequisites de una cepa efectora utilizable en la terapia de remplazo en caries dental (Hillman *et al.*, 2000). Sin embargo, hace falta realizar con esta cepa estudios adicionales con protocolos orales humanos.

Es importante considerar que a pesar de que la terapia por remplazo ha sido atractiva durante muchos años para uso en la prevención futura de la caries dental, ésta no ha sido aplicada; fundamentalmente debido a que ninguna de las cepas efectoras anteriormente citadas ha cumplido con todos los requisitos necesarios para ser implantadas en forma adecuada y segura en cavidad oral humana (Hillman *et al.*, 1985; Hillman *et al.*, 1987; Hillman *et al.*, 2000).

Sin embargo, en la actualidad se sigue trabajando con más y mejores técnicas para hacer manipulación bacteriana por ingeniería genética de los genes involucrados en los factores de virulencia. Comparada con muchos de los actuales métodos utilizados en la prevención o tratamiento de la caries dental, la terapia de remplazo ofrece la aplicación rápida y simple de la cepa efectora en cavidad oral. Además, una colonización exitosa puede conferir protección por mucho tiempo, con poca educación y mínimo costo por parte del beneficiado. La terapia de remplazo también podría conferir protección a muchas otras personas por medio de la transmisión natural que sufra la cepa efectora dentro de la población. De esta manera la inoculación de la cepa en una generación podría en consecuencia confe-

rir a la subsiguiente generación la cepa y por consiguiente la resistencia a la caries dental (Hillman y Socransky, 1987). Como sucede naturalmente en el intestino, la piel y las mucosas, en los que la flora indígena se constituye en uno de los principales mecanismos protectores, algún día estaremos cerca de construir una cepa efectora que cumpla con todos los requisitos necesarios para integrarse y proteger el nicho dental.

Conclusiones: **1.** El control microbiológico es una buena alternativa en la lucha contra la caries dental; **2.** en la aplicación de esta estrategia hay que tener en cuenta los aspectos ecológicos orales y los eventos en la formación de la caries susceptibles de intervenir; **3.** el microorganismo que se utilice con este fin debe tener un potencial acidogénico bajo, no debe producir ningún daño por sí mismo, no predisponer al huésped a otras enfermedades y no desequilibrar el ecosistema en el que va a residir; **4.** actualmente existen cepas de *S. mutans* con estas cualidades muy bien caracterizadas; **5.** el poder de remplazo de la cepa radica en la capacidad que tenga de producir bacteriocinas; y **6.** los logros obtenidos en los trabajos de investigación, unidos a la disponibilidad de técnicas de ingeniería genética, hacen pensar que se está muy cerca de conseguir la cepa de *S. mutans* más adecuada para realizar la prevención de la caries dental.

LITERATURA CITADA

- ABHYANKAR, S., SANDHAM, H.J., CHAN, K.H. 1985. *Serotype C Streptococcus mutans mutable to lactate dehydrogenase deficiency*. Journal of Dental Research 64: 1267-1271.
- BALAKRISHNAN, M., SIMMONDS, R.S., TAGG, J.R. 2001. *Diverse activity spectra of bacteriocin-like inhibitory substances*

- having activity against Mutans Streptococci.* Caries Research 35: 75-80.
- BASSON, N.J. 2000. *Competition for glucose between Candida albicans and oral bacteria grown in mixed culture in a chemostat.* Journal of Medical Microbiology 49: 969-975.
- BERKOWITZ, R.J., JORDAN, H.V., WHITE, G. 1975. *The early establishment of Streptococcus mutans in the mouths of infants.* Archives of Oral Biology 20: 171-174.
- BIRKHED, D., TANZER, J.M. 1979. *Glycogen synthesis pathway in Streptococcus mutans strain NCTC 104495 and its glycogen synthesis-defective mutans 805.* Archives of Oral Biology 24: 67-73.
- CARLSSON, J., GRAHNEN, H., JONSSON, G. 1975. *Lactobacilli and Streptococci in the mouth of children.* Caries Research 9: 333-339.
- CHEN, A., HILLMAN, J.D., DUNCAN, M. 1994. *L- (+)-Lactate dehydrogenase deficiency is lethal in Streptococcus mutans.* Journal of Bacteriology 176: 1542-1545.
- HERAZO, B. 1988. *Fluoruros.* Ediciones Monserrate. Bogotá, D.C., Colombia, 160 págs.
- HERAZO, B. 1992. *Antropología y epidemiología bucodental colombiana.* Ediciones Ecoe, Bogotá, D.C., Colombia. 350 págs.
- HERAZO, B. 1993. *Clínica del sano en odontología,* segunda edición, Ediciones Ecoe, Bogotá, D.C., Colombia, 125 págs.
- HERAZO, B. 1995. *Morbilidad bucodental colombiana: Universidad Nacional de Colombia y Ministerio de Salud.* Ediciones Ecoe. Bogotá, D.C., Colombia, 300 págs.
- HERAZO, B.; CASTRO M.; CASTRO E.; CEBALLOS M.; DEL RÍO L. 1989. *Control biológico del Streptococcus mutans.* Clinical O 1 (4): 180-187.
- HERAZO, B.; MONCADA, O. 1995. *Estudio de tendencias epidemiológicas de la caries dental y las periodontopatías en menores de 14 años en grandes ciudades colombianas:* Ministerio de Salud y Pontificia Universidad Javeriana, Ediciones Ecoe, Bogotá, D.C., Colombia, 200 págs.
- HILLMAN, J.D. 1978. *Lactate dehydrogenase mutants of Streptococcus mutans: isolation and preliminary characterization.* Infection and Immunity 21(1): 206-212.
- HILLMAN, J.D.; BROOKS, T.A.; MICHALEK, S.M.; HARMON, C.C.; SNOEP J.L.; VAN DERWEIDEN C.C. 2000. *Construction and characterization of an effector strain of Streptococcus mutans for replacement therapy of dental caries.* Infection and Immunity 68 (2): 543-549.
- HILLMAN, J.D.; CHEN, A.; SNOEP, J.L. 1996. *Genetic and physiological analysis of the lethal effect of L- (+) – lactate dehydrogenase deficiency in Streptococcus mutans: complementation by alcohol dehydrogenase from Zymomonas mobilis.* Infection and Immunity 64 (2): 4319-4323.
- HILLMAN, J.D.; DZUBACK, A.L.; ANDREWS, S.W. 1987. *Colonization of the human oral cavity by a Streptococcus mutans mutant producing increased bacteriocin.* Journal of Dental Research 66: 1092-1094.
- HILLMAN, J.D.; JOHNSON, K.P.; YAPHE, B.I. 1984. *Isolation of a Streptococcus mutans*

- strain producing a novel bacteriocin. *Infection and Immunity* 44 (2): 141-144.
- HILLMAN, J.D.; SOCRANSKY S.S. 1987. *Replacement therapy for the prevention of dental disease*. *Advances in Dental Research* 1 (1): 119-125.
- HILLMAN, J.D.; YAPHE, B.I.; JOHNSON, K.P. 1985. *Colonization of the human oral cavity by a strain of Streptococcus mutans*. *Journal of Dental Research* 64 (7): 1272-1274.
- JOHNSON, C.P.; GROSS, S.M.; HILLMAN, J.D. 1980. *Cariogenic potential in vitro in man and in vivo in the rat of lactate dehydrogenase mutants of Streptococcus mutans*. *Archives of Oral Biology* 25: 707-713.
- JOHNSON, K.P.; HILLMAN, J.D. 1982. *Competitive properties of lactate dehydrogenase mutants of the oral bacterium Streptococcus mutans in the rat*. *Archives of Oral Biology* 27: 513-516.
- JORDAN, H.V.; ENGLANDER, H.R.; ENGLER, W.O.L.; KULCZYK, S. 1972. *Observations on the implantation and transmission of Streptococcus mutans in humans*. *Journal of Dental Research* 51: 515-518.
- KOHLER, B.; BRATTHALL, D.; KRASSE, B. 1983. *Preventive measures in mothers influence the establishment of the bacterium Streptococcus mutans in their infants*. *Archives of Oral Biology* 28: 225-231.
- KRASSE, B.; EDWARDSSON, S.; SVENSSON, I.; TRELL, L. 1967. *Implantation of caries-inducing streptococci in the human oral cavity*. *Archives of Oral Biology* 12: 231-236.
- LIEBANA J. 2002. *Microbiología oral*. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España, 677 págs.
- MCGHEE, J.R.; MICHALEK, S.M.; CASSELL, G.H. 1982. *Dental Microbiology*, primera edición. Harper and Row Publishers. Philadelphia, USA. 900 págs.
- MOUTON, C. 1995. *Bacteriología bucodental*. Versión española de la obra original en lengua francesa. Masson S.A. Barcelona, España, 183 págs.
- MIKX, F.H.M.; VAN DER HOEVEN, J.S. 1975. *Symbiosis of Streptococcus mutans and Veillonella alcalescens in mixed continuous cultures*. *Archives of Oral Biology* 20: 407-410.
- MIKX, F.H.M.; VAN DER HOEVEN, J.S.; KONIG, K.G.; PLASSCHAERT, A.J.M.; GUGGENHEIM, B. 1972. *Establishment of defined microbial ecosystems in ger-free rats- I: The effect of the interaction of Streptococcus mutans or Streptococcus sanguis with Veillonella alcalescens on plaque formation and caries activity*. *Caries Research* 6: 211-23.
- NEGRONI, M. 1999. *Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica*, primera edición. Panamericana. Buenos Aires, Argentina, 1.000 págs.
- RODRÍGUEZ, A.; GONZÁLEZ, O.A. 2000. *Fisiopatología de la caries dental*. *Universitas Odontológica* 20 (suppl 1): 21-27.
- ROGERS, A.H.; VAN DER HOEVEN, J.S.; MIKX, F.H. 1979. *Effect of Bacteriocin production by Streptococcus mutans on the plaque of gnotobiotic rats*. *Infection and Immunity* 23 (2): 571-576.
- RUANGSRI, P.; ORSTAVIK, D. 1977. *Effect of the acquired pellicle and of dental plaque on the implantation of Streptococcus*

- mutans* on tooth surfaces in man. Caries Research 11: 204-210.
- SVANBERG, M.; KRASSE, B. 1981. *Oral implantation of saliva-treated Streptococcus mutans in man*. Archives of Oral Biology 26: 197-201.
- SVANBERG, M.; LOESCHE, W.J. 1978. *Implantation of Streptococcus mutans on tooth surfaces in man*. Archives of Oral Biology 23: 551-556.
- TANZER, J.M.; FISHER, J. 1982. *Basic Concepts of Streptococci and Streptococcal diseases*. Ediciones Chertsey Reedbooks Ltd. London, England. 200 págs.
- TANZER, J.M.; FISHER, J.; FREEDMAN, M.L. 1982. *Preemption of Streptococcus mutans 10449S colonization by its mutant 805*. Infection and Immunity 35 (1): 138-142.
- TANZER, J.M.; FREEDMAN, M.L. 1978. *Genetic alterations of Streptococcus mutans virulence*. Advances Experimental Medical Biology 107: 661-672.
- TANZER, J.M.; KURASZ, A.B.; CLIVE, J. 1985. *Competitive displacement of mutans streptococci and inhibition of tooth decay by Streptococcus salivarius TOVE-R*. Infection and Immunity 48 (1): 44-50.
- TANZER, J.M.; KURASZ, A.B.; CLIVE, J. 1985a. *Inhibition de ecological emergence of mutans streptococci and inhibition of tooth decay by Streptococcus salivarius TOVE-R Infection*. Infection and Immunity 49 (1): 76-83.
- TOVAR, S.; ZÚÑIGA, E.; FRANCO, A.; JÁCOME, S.; RUIZ, J. 1999. *III estudio nacional de salud bucal: Ministerio de Salud y Centro Nacional de Consultoría*. Bogotá, D.C., Colombia, 350 págs.
- VAN DER HOEVEN, J.S.; ROGERS, A.H. 1979. *Stability of the resident microflora and the bacteriocinogeny of Streptococcus mutans as factors affecting its establishment in specific pathogen-free rats*. Infection and Immunity 23 (1): 206-212.
- WEERKAMPP, A.; BONGAERTS-LARIK, L.; VOGELS, G.D. 1977. *Bacteriocins as factors in the in vitro interaction between oral streptococci in plaque*. Infection and Immunity 16 (1): 773-780.

Recibido: 19-08-03
Aceptado: 18-03-04